

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Manuela Radić**

**Kronični bolni sindrom i depresija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Mire Jakovljevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

**Popis kratica:**

BDNF – neurotrofni moždani faktor

DLPFC – dorzolateralni prefrontalni korteks

DLPT – eng. dorsolateral pontine tegmentum

DSM-5 (eng. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje

fMRI – funkcionalna magnetska rezonancija

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

IASP (eng. International Association for the Study of Pain) – Međunarodno udruženje za izučavanje boli

IL-6 – interleukin 6

IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija

mPFC – medijalni prefrontalni korteks

NRI – inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

PST – periakveduktalna siva tvar

RVM – eng. rostral-ventromedial medulla

SAD – Sjedinjene Američke Države

SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SNRI – blokatori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SŽS – središnji živčani sustav

TCA – triciklički antidepresivi

TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$

# SADRŽAJ

## SAŽETAK SUMMARY

I. UVOD .....	1
II. EPIDEMIOLOGIJA – KRONIČNI BOLNI SINDROMI I DEPRESIJA: NAJČEŠĆI ZDRAVSTVENI PROBLEMI DANAŠNJICE .....	3
III. KLASIFIKACIJA KRONIČNIH BOLNIH SINDROMA .....	5
A. SPECIFIČNA KRONIČNA BOL .....	5
B. PSIHO-SOMATSKA BOL .....	6
C. KRONIČNA BOL KAO SOMATIZACIJA .....	7
IV. POVEZANOST KRONIČNIH BOLNIH SINDROMA I DEPRESIJE: EKSPLANATORNI MODELI .....	9
A. PATOFIZIOLOŠKI MODEL .....	11
B. KOGNITIVNO-BIHEVIORALNI MODEL .....	14
1. KOGNITIVNE DISTORZIJE .....	14
2. BIHEVIORALNI MODEL .....	15
C. PSIHODINAMSKI MODEL .....	17
V. KRONIČNI BOLNI SINDROM I DEPRESIJA: MULTIMORBIDITET ILI KOMORBIDITET – DIJAGNOSTIČKI PROBLEMI .....	18
VI. RIZIČNI ČIMBENIK ZA SAMOUBOJSTVO .....	22
VII. LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM BOLNIM SINDROMOM I DEPRESIJOM .....	23
A. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	23
1. ANTIDEPRESIVI .....	23
2. ANTIEPILEPTICI .....	24
B. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	25
1. PSIHOTERAPIJA .....	25
2. TJELOVJEŽBA .....	26
3. MULTISENZORNI FEEDBACK .....	27
4. MUZIKOTERAPIJA .....	28
VIII. ZAKLJUČAK .....	29
IX. LITERATURA .....	30
X. ZAHVALE .....	35
XI. ŽIVOTOPIS .....	36

## SAŽETAK

### Kronični bolni sindrom i depresija

Manuela Radić

Akutna bol ima zaštitnu funkciju, služi kao upozorenje te nas uči izbjegavati štetne događaje u budućnosti. Kronična bol nema zaštitnu ulogu te uzrokuje patnju i tjeskobu. Od kronične boli pati 20 % europske populacije i čak 30 % populacije SAD-a. Kronična bol može biti rezultat specifične somatske bolesti, može se javiti u sklopu psihosomatske bolesti ili kao rezultat somatizacije. Kronični bolni sindromi i depresija su isprepleteni te kod oba sindroma nalazimo iste promjene središnjega živčanog sustava. Depresija je najčešći poremećaj raspoloženja koji se javlja u komorbiditetu s kroničnom boli. Čak 40-60 % bolesnika s kroničnom boli pati i od depresije. Ako se ne prepoznaju kao komorbiditet dolazi do pogoršanja oba sindroma. Postoje različiti modeli koji objašnjavaju povezanost depresije i kronične boli, u ovom radu prikazani su patofiziološki, kognitivno-bihevioralni i psihodinamski modeli. Postoje razne pretpostavke o vremenskom odnosu kronične boli i depresije. Ne očekuje se da će isti model moći objasniti taj odnos u svim slučajevima. No, sigurnim se čini da uvijek postoji psihopatološka vulnerabilnost koju bol pogoršava, a recipročno psihopatologija pojačava bolno iskustvo.

Liječenje bolesnika s kroničnim bolnim sindromom je multidisciplinarno. Uz farmakološku terapiju, poželjno je koristiti i nefarmakološke metode, kako bi se povećala djelotvornost ukupne terapije te kako bi se zaobišle nuspojave, zloupotreba i ovisnost o lijekovima.

**KLJUČNE RIJEČI:** kronični bolni sindrom, kronična bol, depresija

## SUMMARY

### Chronic pain syndrome and depression

Manuela Radić

Acute pain has a protective function, it serves as a warning and teaches us to avoid harmful events in the future. Chronic pain does not have a protective role and it causes suffering and anxiety. Chronic pain affects 20% of European populations and 30% of the US population. Chronic pain can be a result of specific somatic illness, it may occur as part of a psychosomatic disease or as a result of somatization. Chronic pain syndromes and depression are interwoven and in both syndromes we find same changes in the central nervous system. Depression is the most common mood disorder that occurs as a comorbidity of chronic pain. Up to 40 to 60% of patients with chronic pain suffer from depression. If they are not recognized as comorbidity, deterioration of both syndromes occurs. There are several models trying to explain the connection between depression and chronic pain, in this paper pathophysiological, cognitive-behavioral and psychodynamic models are explained. There are various assumptions about the temporal relationship of chronic pain and depression. It is not expected that the same model will be able to explain this relationship in all cases. But there seems to be a psychopathological vulnerability that is aggravated by pain, and reciprocally psychopathology increases the painful experience.

Treatment of patients with chronic pain syndrome is multidisciplinary. With pharmacological therapy, it is also advisable to use non-pharmacological methods to increase the effectiveness of the overall therapy and to overcome side effects, abuse, and drug dependence.

**KEY WORDS:** chronic pain syndrome, chronic pain, depression

## I. UVOD

Međunarodno udruženje za izučavanje boli definira bol kao „neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva“ (1). Bol služi kao upozorenje: signalizira ozljedu i bolest, potiče na odmor i oporavak te nas uči izbjegavati štetne događaje u budućnosti (1). Ove zaštitne funkcije odnose se na akutnu bol (1). Kronična bol nema zaštitnu ulogu, ona uzrokuje veliku patnju, tjeskobu, depresiju te ponekad i samoubojstvo (1). Kronična bol je „bol bez očite biološke vrijednosti“, „bol koja traje duže od očekivanog vremena cijeljenja“, „bol koja ne odgovara na uobičajenu terapiju“, no ne postoji općenito prihvaćena definicija kronične boli (1).

Prema patogenetskim značajkama bol dijelimo na nociceptivnu, upalnu (neuroplastičnu), neuropatsku i funkcionalnu (2). Nociceptivna bol je upozoravajuća bol koja nastaje podražajem nociceptora algogenim čimbenicima: mehaničkom silom, toplinom, hladnoćom ili kemijskim agensima (2). Upalna bol nastaje ozljedom, traumom ili operacijom te dolazi do oslobađanja posrednika upale koji senzibiliziraju nociceptore (1,2). Nociceptivna i upalna bol većinom su akutne i korisne, jer potiču izbjegavanje štetnog čimbenika i pošteno ponašanje tokom procesa cijeljenja (1,2). Neuropatska bol nastaje oštećenjem somatosenzornog živčanog sustava (1). Obično je jača i teže se liječi od nociceptivne i upalne boli te donosi patnju i nemoć (1,2). Funkcionalna bol nastaje zbog disfunkcije središnjega živčanog sustava koja uzrokuje pojačanu percepciju boli, primjerice kao kod fibromialgije, sindroma iritabilnog crijeva i tenzijske glavobolje (1,2). Iskustvo boli je multidimenzionalno, što je objašnjeno 1965. godine objavom teorije ulaznih vrata (The gate control theory) (3). Ono je modulirano različitim čimbenicima kao što su raspoloženje, prethodna



iskustva i kulturna uvjerenja (3). U bolesnika s kroničnom boli važno je prepoznati psihopatologiju, jer ona pojačava bolne simptome i smanjuje uspješnost terapije (4). Depresija je poremećaj raspoloženja kojem je incidencija u stalnom porastu te se smatra da će 2020. godine biti druga po učestalosti nakon kardiovaskularnih bolesti (5). Depresija se pojavljuje uz različite psihičke i tjelesne poremećaje (5). Od tjelesnih bolesti depresija se pojavljuje obično s onima kroničnog tijeka, nepovoljne prognoze, koje dovode do smanjenog funkcioniranja i invalidiziranja i koje su praćene bolnim sindromima (5). Depresija se dijagnosticira ako simptomi traju dulje od 2 tjedna, a uključuje se spektar simptoma: od lošeg raspoloženja do različitih kognitivnih, fizičkih, bihevioralnih i emocionalnih simptoma (6). Kronična bol i depresija su isprepletene, primjerice kod oba sindroma nalazimo iste promjene središnjega živčanog sustava: povećanu aktivnost limbičkog sustava, atrofiju hipokampusa, smanjenu aktivnost prefrontalnog korteksa (7). Ako se ne prepoznaju i ne liječe istodobno dolazi do pogoršanja oba sindroma (6).

## II. EPIDEMIOLOGIJA – KRONIČNI BOLNI SINDROMI I DEPRESIJA: NAJČEŠĆI ZDRAVSTVENI PROBLEMI DANAŠNJICE

Kronična bol je značajan medicinski i društveni problem koji pogađa više od 100 milijuna ljudi u SAD-u, a troškovi vezani za bol premašuju troškove za rak, bolesti srca i dijabetes zajedno (8). Od kronične boli pati 20 % europske populacije i čak 30 % populacije SAD-a (7). Epidemiološke studije pokazuju da je 12-mjesečna prevalencija kronične boli 37 % u razvijenim zemljama i 41 % u zemljama u razvoju (1). Svjetska zdravstvena organizacija provela je anketu u 10 razvijenih zemalja te su pokazalo da je prevalencija kronične boli 37 %, što je veliko socijalno opterećenje (9).

Godišnje u SAD-u 400 milijuna posjeta klinikama čine bolesnici s funkcionalnim somatskim sindromima (primjerice fibromialgijom i sindromom iritabilnog crijeva) (9). Prevalencija kronične boli raste s dobi te značajno narušava kvalitetu života (7).

Prema Institutu za medicinska izvješća, godišnji troškovi za bol u Americi iznose 261-300 milijardi dolara za zdravstvenu skrb i 297-336 milijardi zbog izgubljene produktivnosti na poslu, što je ukupno najmanje 560-635 milijardi dolara (10). Lijekovi protiv bolova često se zlorabljavaju te čine značajan udio u ukupnom broju smrtnih ishoda uzrokovanim lijekovima (10).

U SAD-u je 2008. godine 15,000 ljudi umrlo od predoziranja lijekovima protiv bolova koji se izdaju na recept, tri puta više nego 1999. godine (10). Predoziranje lijekovima protiv bolova koji se izdaju na recept je češće kod: muškaraca, srednjovječnih osoba i ljudi koji žive u ruralnim područjima (10). Životna prevalencija zlorabe i ovisnosti o lijekovima je viša u bolesnika s kroničnom boli (23-41 %), nego u općoj populaciji (16.7 %) (4).

40 do 60 % bolesnika s kroničnom boli ima depresiju, što otežava liječenje i pogoršava prognozu (6). Studija provedena u SAD-u pokazuje da je depresija najčešći poremećaj raspoloženja koji se javlja u komorbiditetu s kroničnom boli (1). U studiji provedenoj u Kanadi je 82 % od 728 bolesnika s kroničnom boli imalo simptome depresije, a 34.6 % i suicidalne ideje (1).

### III. KLASIFIKACIJA KRONIČNIH BOLNIH SINDROMA

Postoje mnogi kronični bolni sindromi, a svima je zajedničko da bol traje dulje od 3 mjeseca ili dulje od očekivanog vremena potrebnog za cijeljenje (6). IASP (International Association for the Study of Pain) klasificirao je kronične bolne sindrome prema zahvaćenoj regiji, organskom sustavu, vremenskim karakteristikama, intenzitetu i etiologiji boli (11). Prema anketi provedenoj u SAD-u najčešće se kronična bol javlja u leđima (10,1 %), nogama/stopalima (7,1 %), rukama/šakama (4,1 %) i kao glavobolja (3,5 %) (8). Većina se ispitanika žalila na više vrsta kronične boli (8). U Sjevernoj Americi često se izraz „kronični bolni sindrom“ koristi u pogrdnom smislu (11). On se opisuje kao dugotrajna bol, koja je povezana sa psihološkim i socijalnim teškoćama te se tako gubi potreba za postavljanjem točnih dijagnoza (11). Poželjno je postaviti točne dijagnoze te naznačiti njihov utjecaj na bolesnikovu bol (11). Kronična bol može biti rezultat specifične somatske bolesti, somatizacije ili se može javiti u sklopu psihosomatske bolesti (12).

#### A. SPECIFIČNA KRONIČNA BOL

Specifična kronična bol je prouzročena jasnim somatskim etiološkim čimbenikom te se ne klasificira u poglavlju psihijatrijskih poremećaja (12). Bol se uvijek sastoji i od subjektivne emocionalne reakcije na taj osjet, što znači da može doći do razvoja sekundarnih psihičkih poremećaja (12). Ako se bolesnik ne može nositi sa svojom tjelesnom boli, smanjuje se kvaliteta života i dolazi do socijalne izolacije te razvitka anksioznosti i depresije (13).

Morschitzky i Sator objašnjavaju i pojam somatopsihičkih bolesti (njem. Somatopsychische Erkrankungen) (14). To su u osnovi somatske bolesti, a kao posljedica razvijaju se psihički simptomi i psihosocijalni poremećaji (14).

Današnji suvremeni biopsihosocijalni model razumijevanja bolesti pretpostavlja da svaka bolest ima tjelesnu, psihičku i socijalnu komponentu (14). Tjelesna bolest koja ima jače izražen kronicitet, imat će i više utjecaja na psihičku i socijalnu komponentu (14). To su primjerice: sindrom stečene imunodeficijencije, rak, reumatske i autoimune bolesti (14). Psihički i socijalni simptomi koji se mogu javiti su: strah od smrti, osjećaj manje vrijednosti, gubitak uloge u društvu, ovisnost o medicinskom osoblju i depresija zbog provedene terapije koja je doživljena kao trauma (14).

## B. PSIHOSOMATSKA BOL

Psihosomatske bolesti imaju organski uzrok, no psihička komponenta je toliko izražena da nadilazi samo organsko oštećenje (14). Psihička i socijalna komponenta utječu na pogoršanje bolesti, kao i na poboljšanje bolesti te na ishod liječenja (14). Bolesnici sa psihosomatskim bolestima često ne razumiju interakciju tjelesnog i psihičkog, pokušavaju liječiti samo tjelesne simptome te traže liječnika koji će im ponuditi takvo rješenje (14). Psihosomatska bol povezana je sa psihološkim i somatskim čimbenicima (12). Oni su u promjenjivom međuodnosu te su zajedno odgovorni za javljanje, težinu, pogoršanje i podržavanje poremećaja (12). Ti psihološki čimbenici su blagi i dugotrajni te se ne mogu svrstati u neku drugu kategoriju, pa se u MKB-10 označavaju kao F54 uz šifru tjelesne bolesti, primjerice bol u leđima F54 i M54.9 (12). U kliničkoj praksi radi se primjerice o tenzijskoj glavobolji, migreni, boli u leđima i drugima (14).

### C. KRONIČNA BOL KAO SOMATIZACIJA

Somatizacija je širok pojam koji uključuje mnoge tjelesne simptome koji uzrokuju psihosocijalne teškoće (15). Bolesnik svoje simptome pripisuje nepsihijatrijskoj bolesti iako se često ni nakon odgovarajućih pretraga ne može naći medicinski uzrok (15). Bolni simptomi koji se javljaju su glavobolja, bol u leđima, dizurija, bolovi u zglobovima, difuzna bol i bol u ekstremitetima (15). Somatizacija se može prezentirati i simptomima od strane reproduktivnog sustava te gastrointestinalnim, kardiopulmonalnim i neurološkim simptomima (15). 12-mjesečna stopa prevalencije je 6 % u općoj populaciji, a rizik povećavaju ova obilježja: ženski spol, nizak socioekonomski status, nizak stupanj obrazovanja i pripadnost manjinskoj etničkoj skupini (15). Somatizacija je često povezana s anksioznim poremećajem i depresijom, a učestalost komorbiditeta raste s brojem tjelesnih simptoma (15). Anksioznost, depresija i međuljudski sukobi mogu uzrokovati ili pojačati simptome (15). U studiji provedenoj na 10.000 bolesnika, oni sa somatizacijom imali su 6 puta veću vjerojatnost da će javiti anksioznost i depresiju; u grupi od 300 osoba sa somatizacijom, 58 % imalo je kao komorbiditet anksiozni poremećaj ili depresiju (15). Psihogene, idiopatske ili atipične boli spadaju u neurotske-perzistirajuće somatoformne bolne poremećaje te su u potpunosti prouzročene psihološkim čimbenicima (12). Kronični bolni sindrom kao somatoformni poremećaj naziva se kronični perzistirajući bolni sindrom (12). Dijagnoza kroničnog perzistirajućeg bolnog sindroma postavlja se prema kriterijima MKB-10 i DSM-5 klasifikacija u kojima su navedeni znakovi i simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze (12). DSM-5 kriteriji uključuju: bol je u središtu pozornosti, uzrokuje distres i poremećaj funkcioniranja, bol nije hinjena ili namjerno prouzročena, dokazana je uloga psihološkog čimbenika, ali se ne klasificira kao poremećaj raspoloženja, anksiozni ili psihotični poremećaj i ne

posjeduje kriterije za dispareuniju (12). Bolesnici s ovim poremećajem često su djetinjstvu doživjeli nasilje u obitelji, nesklad u obitelji, seksualno nasilje te su imali niži socioekonomski status (14). Bolesnicima se treba objasniti kako psihološka podloga ne umanjuje njihovu patnju i bol kako bi lakše prihvatili psihijatrijsku intervenciju (15).

#### IV. POVEZANOST KRONIČNIH BOLNIH SINDROMA I DEPRESIJE: EKSPLANATORNI MODELI

Postoje razne pretpostavke o vremenskom odnosu i uzročnoj povezanosti kronične boli i depresije (16). Vremenska povezanost nije dovoljno istražena, pa se ne može zaključiti koja od navedenih hipoteza najbolje odgovara istini (6). Većina studija koje su provedene bile su presječne studije iz kojih se ne može razlučiti vremenska povezanost (6). Provedena istraživanja temelje se većinom na prisjećanju pacijenata (16). Teško je odrediti točan početak depresije, jer se simptomi najčešće javljaju postupno (16). Jednako je teško odrediti i točan početak kronične boli, jer se ne može uvijek vezati uz neki izolirani događaj ili ozljedu (16).

Postoje tri osnovne hipoteze koje pokušavaju objasniti vremenski odnos između kronične boli i depresije (16). Prva hipoteza navodi da depresija prethodi razvoju kroničnoga bolnog sindroma, jer depresija snižava prag boli i pojačava osjetljivost na bol (6). Temelji se na studijama provedenim u laboratorijima (16). Indukcijom depresivnog raspoloženja povećava se javljanje bolova i smanjuje se tolerancija na inducirane bolne podražaje (16). Druga hipoteza navodi da se kronični bolni sindrom i depresija javljaju simultano (16). Objašnjava se time što kronična bol i depresija imaju sličnu psihološku i biološku podlogu (16). Isti monoamini (noradrenalin i serotonin) sudjeluju u modulaciji boli i u razvoju depresije (16). Treća hipoteza navodi da se depresija javlja kao posljedica iskustva kronične boli (16). Iskustvo kronične boli dovodi do negativnih kognitivnih i bihevioralnih promjena, koje rezultiraju nastankom depresije (16). Kronična bol uzrokuje smanjenje fizičkih i socijalnih aktivnosti te pogoršava raspoloženje (6). Dolazi do izolacije bolesnika i posljedično razvoja depresije, kao neprikladne reakcije na bol (6).



U istraživanju Lindsaya i Wyckoffa (1981.), kako navode Banks i Kerns, provedenom na 226 pacijenata, 50 % javlja simultani početak sindroma, 38 % javlja da se depresija razvila nakon početka boli, a samo 12 % pacijenata javlja depresiju prije razvoja boli (16). Atkins i suradnici (1991.), kako navode Banks i Kerns, istraživali su vremensku povezanost depresije i kronične boli u leđima (16). 58 % pacijenata imalo je prvu depresivnu epizodu nakon početka boli, a 42 % prije početka kronične boli u leđima (16). Prema navodu Banks i Kerns, rezultati longitudinalnih studija koje su proveli Brown (1990.) i Magni i suradnici (1994.) podržavaju tezu da je depresija posljedica boli (16). U studiji Kirmayera i suradnika, prema navodu Gorczyca, Filipa i Walczaka, 75-80 % depresivnih bolesnika žalilo se na bol, primjerice glavobolje, bolove u leđima i vratu (3). Gorczyca i suradnici navode da osobe s depresivnim poremećajima imaju veći rizik da razviju muskuloskeletnu bol, glavobolju i bol u prsima u iduće 3 godine (3).

Ne očekuje se da će se vremenski odnos između kronične boli i depresije moći objasniti istim modelom u svim slučajevima (4). No, sigurnim se čini da uvijek postoji psihopatološka vulnerabilnost koju bol pogoršava, a recipročno psihopatologija pojačava bolno iskustvo (4).

## A. PATOFIZIOLOŠKI MODEL

Transmisija bolnog podražaja od periferije do mozga poznata je i dobro opisana (17). Povećava se interes za silazne puteve koji moduliraju osjet boli (17). Znanje o njima može nam dati objašnjenje kako um (raspoloženje, pažnja, očekivanja) utječe na modulaciju boli (17). Periakveduktalna siva tvar (PST) dio je sustava za modulaciju osjeta boli (17). PST prima vlakna iz amigdala, hipotalamusa i frontalnog neokorteksa i šalje ih u most i produljenu moždinu moždanog debla (17). U mostu i produljenoj moždini nalaze se serotoninergički neuroni (eng. rostral-ventromedial medulla, RVM) i noradrenergički neuroni (eng. dorsolateral pontine tegmentum, DLPT) (17). Ovi neuroni šalju signale u stražnji rog kraljezničke moždine (17). U prijenosu boli prema SŽS-u sudjeluju „on“ i „off“ neuroni RVM-a i neuroni DLPT-a (17). „On“ stanice olakšavaju, a „off“ stanice i stanice DLPT-a prigušuju prijenos bolnog podražaja sa periferije (17). Taj učinak ovisi o signalima koji dolaze iz PST-a (17). Ovaj sustav je moduliran tako da se prigušuju podražaji iz tijela kako bi se pažnja usmjerila na vanjske podražaje (17). Ovime se objašnjavaju mnogobrojni bolni simptomi u depresiji: modulacija se gubi zbog manjka serotonina i noradrenalina te dolazi do amplificiranja podražaja iz tijela (17). Antidepresivi povećavajući koncentraciju serotonina i noradrenalina u mozgu te smanjuju osjet boli (17).

Dijelovi mozga kao što su PST, i relejna mjesta u srednjem mozgu, produljenoj moždini, amigdalama i dorzalna kolumna kraljezničke moždine, sadrže mnogo endogenih opijata (17). Opijati ublažavaju osjet boli inhibirajući „on“ stanice i aktivirajući „off“ stanice (17). Morfij primijenjen na mjestima koji moduliraju osjet boli blokira prijenos bolnog signala (17).

Isti dijelovi mozga sudjeluju u modulaciji boli i raspoloženja, a prednja cingularna vijuga je možda ključna (6). Strukturne i funkcionalne promjene prednje cingularne vijuge mogu se naći u oba sindroma (6). Dio čeonog režnja, prednja cingularna vijuga, aktivira se ne samo pri osjetu bolnog podražaja nego i u anticipaciji bolnog podražaja (17). Kao rezultat, pažnja se usmjerava na taj neželjen podražaj i doživljava ga se jačim nego što je zapravo (17). Možda je pojačana bolnost u depresiji rezultat aktivnije prednje cingularne vijuge (17).

Kronična bol dovodi do reorganizacije prefrontalnog korteksa, posebice je značajna redukcija sive tvari u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFC) i funkcionalna aktivacija medijalnoga prefrontalnog korteksa (mPFC) (9.) Promjene DLPFC-a mogu se naći i u bolesnika s depresijom i u onih s kroničnom boli te se smatra da su one povezane s kognitivnim deficitom (9). mPFC je povezan sa stražnjim cingularnim korteksom i hipokampusom, koji su u depresiji i kroničnoj boli povezani s katastrofizacijom, lošim raspoloženjem i smetnjama spavanja (9).

Kod fibromialgije, neuropatske boli i depresije opisane su funkcionalne i strukturne promjene u limbičkim strukturama (hipokampusu i amigdalama) koje pridonose pogoršanju raspoloženja i boli (9). Te promjene pridonose poremećaju neuroendokrinog, autonomnog i imunološkog sustava te posljedično dolazi do pretjerane aktivnosti hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi i simpatičkog živčanog sustava, što sve sudjeluje u patofiziologiji depresije i kronične boli (9).

Osobe s kroničnom bolesti i depresijom pod većim su utjecajem stresa, koji inducira otpuštanje glukokortikoida, što značajno utječe na funkciju hipokampusa (18). Stres utječe i na promjene u izlučivanju neurotrofnog moždanog faktora (BDNF) koji sudjeluje u neuroplastičnosti (18). Stres i depresija dovode do redukcije volumena

hipokampusa odrasle osobe, međutim kronična antidepresivna terapija pojačava hipokampalnu neurogenezu i tako može prekinuti ili preokrenuti taj učinak (18).

U depresiji je opisana povišena razina proinflammatoryh citokina (primjerice IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), oni moduliraju aktivnost neurona u perifernom i središnjem živčanom sustavu (18). Smatra se da to postižu djelovanjem preko hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi (18).

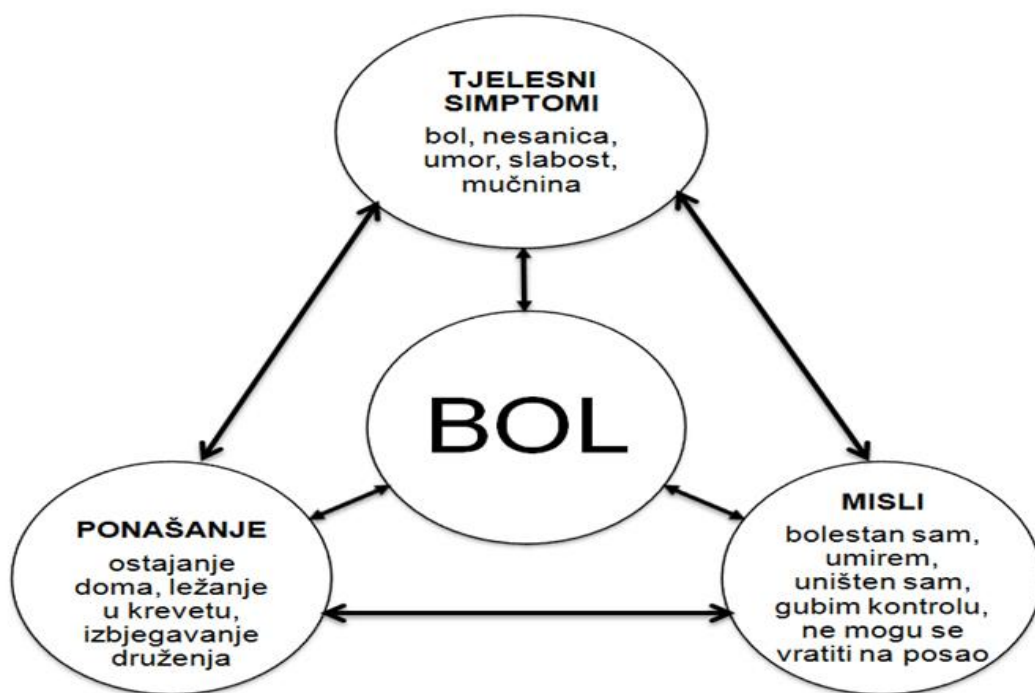
Neuroplastične promjene u perifernom i središnjem živčanom sustavu dovode do razvoja kroničnih bolnih sindroma ako se upala ili ozljeda ispravno ne liječe (19). Jedna od tih promjena je centralna senzitivizacija, gdje zbog stalnih perifernih podražaja dolazi do trajne pojačane osjetljivosti centralnih neurona (19). Posljedice su sekundarna hiperalgezija i alodinija (19). Ovaj se proces nalazi u podlozi mnogih bolnih stanja, primjerice kod fibromialgije, bolova u leđima, migrene (19).

Nakon ozljede perifernog živca pokreće se proces reinervacije i remodeliranja živčanog sustava, međutim ovi procesi mogu dovesti do neprikladnih promjena i razvoja neuropatske boli (19). Glavni razlog je dezinhibicija zbog gubitka GABAergickih neurona u dorzalnoj kolumni kralježničke moždine i smanjena ekspresija  $\mu$ -opioidnih receptora u ganglijskim neuronima dorzalnih korjenova (19).

Mnogi dijelovi mozga koji sudjeluju u obradi bolnog signala sudjeluju i u reakciji na stres i u modulaciji emocija, što znači da reagiraju na niz neugodnih podražaja (bol, prijetnju, opasnost, socijalnu izoliranost, gubitak) (9).

## B. KOGNITIVNO-BIHEVIORALNI MODEL

Kognitivno-bihevioralni model objašnjava razvoj depresije kod bolesnika s kroničnom boli kao rezultat bolesnikove percepcije boli te ponašanja bolesnika i njegove okoline u odnosu na bol (16).



Slika 1. „Circulus vitiosus- začarani krug“ kronične boli. Prilagođeno prema: Letica Crepulja (2015), str. 246. (20)

### 1. KOGNITIVNE DISTORZIJE

Pema navodu Banks i Kernsa, Beck (1967., 1976.) je predložio model kognitivnih distorzija (16). Postoje osobe koje razviju negativne kognitivne sheme od rane dobi, u stresnim situacijama se aktiviraju što izaziva negativne misli o njima samima, svijetu i budućnosti te ih tako čini podložnima za razvoj depresije (16). Odnosno, simptomi depresije su posljedica negativnih misli (16). U kroničnim bolnim sindromima negativne misli potaknute su upravo iskustvom kronične boli (16).

Provedeno je nekoliko presječnih studija i nađena je pozitivna povezanost između kognitivnih distorzija i depresije u bolesnika s kroničnom boli (16). Kognitivne distorzije uključuju katastrofizacije, personalizaciju i selektivnu apstrakciju (3). Katastrofiziranje je usko povezano s depresijom, a bol se doživljava kao užasna, strašna i nepodnošljiva (3). Katastrofizacija boli povezana je s povećanom aktivnosti dijelova mozga uključenih u iščekivanje boli, u emocionalne i druge aspekte boli, prema studijama koje su koristile funkcionalnu magnetsku rezonanciju (fMRI) (3).

## 2. BIHEVIORALNI MODEL

Bihevioralne teorije ukazuju da pacijent s kroničnom boli mijenja ponašanje te zbog toga ima manje pozitivnih potkrepljenja i postaje depresivan (21). Kako bi izbjegli osjećaj boli bolesnici počinju izbjegavati određene pokrete, tijelo namještaju u ugodan položaj, šepaju – ta su ponašanja kao nagrada, jer dovode do smanjenja boli (3). Bihevioralni se model temelji na začaranom krugu manjka pozitivnih potkrepljenja okoline i smanjenja aktivnosti osobe (16).

Kako navode Banks i Kerns, Fordyce (1976.) je ovim modelom pokušao objasniti razvoj depresije kod bolesnika s kroničnom boli: osoba zbog boli ograničava svoje aktivnosti, smanjuju se pozitivna potkrepljenja okoline i razvijaju se simptomi depresije (16). Razvoj depresije ovisi i o tome odakle osoba dobiva svoja pozitivna potkrepljenja (16). Primjerice, osoba neće razviti depresiju ako izgubi jedan od nekoliko izvora pozitivnih potkrepljenja, niti ako uspostavi novi izvor pozitivnih potkrepljenja (16).

## i. NAUČENA BESPOMOĆNOST

Prema modelu naučene bespomoćnosti, osobe s povećanim rizikom za razvoj depresije su one koje nakon nekoga negativnog događaja razvijaju depresivne atribucije (16). Internalne, stabilne i globalne atribucije čine depresivni atribucijski stil (16). Kronična bol je negativan događaj koji potiče depresivne atribucije, internalne („ne mogu tolerirati bol, jer sam slab“), stabilne („uvijek sam bio sklon nezgodama“) i globalne („ne mogu ništa u životu kontrolirati, pa tako ni bol“) (16). Možda je u razvoju depresije važnija procjena bolesnika koliko je sposoban kontrolirati bol, a ne sama kronična bol (16). Neke studije podržavaju navedenu tezu (16).

### C. PSIHODINAMSKI MODEL

Psihodinamski model stavlja naglasak na dugoročnu predispoziciju za depresiju, a kod depresivnih bolesnika s kroničnom boli naglašava važnost individualnih razlika među bolesnicima (22). Primjerice, razlike u sazrijevanju, intrapsihičkim konfliktima i teškoćama u međuljudskim odnosima (22). Te premorbidne karakteristike utječu na prilagodbu bolesnika na kroničnu bol te na ranjivost za depresiju (22).

„Bolesnik koji doživi bol bez odgovarajućeg somatskog uzroka, simbolički proživljava intrapsihički konflikt kroz tjelesni simptom. Osoba može podsvjesno smatrati duševnu bol kao osobnu slabost, psihijatrijsku stigmu i premjestiti ju u tjelesni simptom kao što je bol u bilo kojem dijelu tijela. Najčešći obrambeni mehanizmi koji se vežu uz bolni poremećaj su pomicanje, zamjena i potiskivanje.“ (12).

Kroničnu bol bez jasne organske patologije pokušavali su u psihodinamskim pojmovima objasniti i Freud i Engel (23). Prema navodu Romano i Turner, Engelov su model proširili Blumer i Heilbronn (1982.) te su i definirali pojam eng. pain-prone disorder (23). Prema tom modelu depresija i kronična bol javljaju se sinkrono, te se u kliničkoj slici nalazi i poricanje emocionalnih i interpersonalnih teškoća, anhedonija, poremećaj spavanja i nemogućnost toleriranja uspjeha ili sreće (23). Romano i Turner zaključuju da ovom modelu nedostaje empirijske osnove te da on opisuje samo dio bolesnika s kroničnom nemalignom boli (23).



## V. KRONIČNI BOLNI SINDROM I DEPRESIJA: MULTIMORBIDITET ILI KOMORBIDITET – DIJAGNOSTIČKI PROBLEMI

Prema nekim autorima multimorbiditet označava istovremenu prisutnost dvaju ili više bolesti koje nisu povezane patogenetskim mehanizmima i slučajno se pojavljuju zajedno (24). S druge strane, komorbiditet označava istovremenu prisutnost dvaju ili više bolesti, koje se često pojavljuju zajedno i povezane su patogenetskim mehanizmima (24). Komorbiditeti ne poznaju granice medicinskih specijalizacija te postoji potreba za njihovim što boljim poznavanjem, kako bi se razvila učinkovita prevencija i terapija (24). Psihički poremećaji i tjelesne bolesti često se javljaju u komorbiditetu te su u međusobnoj interakciji (24). U tjelesnoj bolesti, komorbidni psihički poremećaj može dovesti do pojačavanja, smanjenja ili zanemarivanja tjelesnih simptoma te može umanjiti sposobnost suočavanja sa somatskom bolesti zbog utjecaja na raspoloženje, manjka energije, društvene stigme i slično (24). S druge strane, somatski komorbiditet u psihičkoj bolesti povezan je s nižom kvalitetom života, više nuspojava psihofarmakoterapije i većom stopom mortaliteta (24).

Psihijatrijske bolesti, posebice depresija i anksiozni poremećaj, predstavljaju veliku prepreku u dijagnozi i liječenju kroničnih bolnih sindroma (8). Bolesnici s kroničnim bolnim sindromima imaju mnoge simptome koji ulaze u dijagnostičke kriterije za depresiju, na primjer: smetnje spavanja, manjak energije, umor, samoubilačke misli (6). Upravo to preklapanje simptoma otežava dijagnozu i liječenje (6). Postavlja se pitanje treba li uopće koristiti somatske simptome u dijagnostici depresije kod osoba koje imaju neku tjelesnu bolest (16). Prema navodu Banks i Kernsa, Cavanaugh predlaže da se uzmu u obzir samo kada su vremenski povezani s ostalim simptomima depresije i kada nisu u skladu s tjelesnom bolesti (16). Zasigurno se dijagnostički kriteriji u takvim slučajevima još moraju istražiti (16).

U bolesnika starije dobi teško je identificirati depresivne simptome, jer se oni usredotočuju na tjelesne simptome (25). Oni s kroničnom boli opisuju nespecifične tegobe, primjerice iritabilnost, nesanicu, manjak energije, slabu koncentraciju i probleme s pamćenjem (25).

Depresivni bolesnici bol proživljavaju ne samo psihički, nego i tjelesno (26). Međutim, kako je već navedeno, i bolesnici s kroničnom boli imaju mnoge simptome depresije: smanjenu životnu energiju, anhedoniju, poremećaj spavanja (26). No, ti bolesnici mogu imati i maskiranu depresiju, to jest depresija je maskirana tjelesnim simptomima (26). Takav oblik depresije štiti bolesnika od mnogo očitije slike depresivnog poremećaja (26).

U primarnoj zdravstvenoj zaštiti depresija se dominantno prezentira somatskim simptomima: 50 % bolesnika ima samo somatske simptome, a od njih je najmanje 60 % povezanih s osjećajem boli (17). Najmanje dvije studije pokazuju da će pacijenti s depresijom koji se prezentiraju s tjelesnim simptomima, primjerice s boli, najvjerojatnije dobiti krivu dijagnozu (17).

U dijagnostici depresije treba uzeti u obzir i mogućnost postojanja sekundarne depresije, odnosno depresije zbog drugih medicinskih stanja (27). „Dakle javlja se kod osoba koje boluju od tjelesnih bolesti npr. endokrinoloških (bolest štitnjače), neuroloških (Parkinsonova bolest, multipla skleroza), ali i kod primjene različitih lijekova (kortikosteroidi, digitalis, indometacin, oralni kontraceptivi i slično).“ (27).

Kada se depresija dijagnosticira, treba misliti i na mogućnost drugih komorbiditeta (25). U starijih bolesnika to su anksiozni poremećaj, zloupotreba alkohola, kognitivno oštećenje i nesanica (25).

Poseban su dijagostički problem bolesnici sa somatizacijom. Bolesnici sa somatizacijom mogu se prepoznati po tome što imaju mnogo neobjašnjivih simptoma (15). Uz to, imaju nejasnu povijest bolesti, ne postoje čimbenici koji im ublažavaju ili pogoršavaju simptome te se u fizikalnom pregledu ne nalaze znakovi bolesti (15). Ti funkcionalni somatski sindromi nemaju jasnu patologiju te se često javljaju zajedno, pa neki liječnici smatraju da se radi o različitim manifestacijama jednoga globalnog somatizacijskog procesa (28). To su primjerice: fibromialgija, sindrom iritabilnog crijeva, tenzijska glavobolja, funkcionalna bol u leđima i poremećaj temporomandibularnog zgloba (28).

Obilježja fibromialgije su difuzni muskuloskeletni bolovi i umor, uz osjetljivost mekih tkiva na različitim anatomskim mjestima, no bez dokaza o postojanju upale (29). Laboratorijski i radiološki nalazi su uredni (29). Često je popraćena i drugim somatskim te kognitivnim i psihijatrijskim smetnjama (29). Češća je žena nego u muškaraca (29). U vrijeme postavljanja dijagnoze fibromialgije, 30-50 % bolesnika već ima depresiju i/ili anksiozni poremećaj (29). Fibromialgija se javlja zajedno s drugim funkcionalnim somatskim sindromima (uključujući sindrom kroničnog umora, sindrom iritabilnog crijeva, poremećaj temporomandibularnog zgloba i druge), uz psihičke poremećaje, upalne reumatske bolesti, osteoartritis (29). Potrebno je prepoznati ta stanja, kako bi terapija bila uspješna (29).

Sindrom iritabilnog crijeva je jedan od najčešćih funkcionalnih sindroma, koji zahvaća 10-30 % svjetske populacije (28). Osim intestinalnih simptoma, javljaju se i brojni drugi simptomi: dismenoreja, dispareunija, glavobolja, bol u leđima, umor, problemi sa spavanjem i drugi (30). Depresija i anksiozni poremećaj mogu biti okidač razvoja ovog sindroma (30).

Bol kod tenzijske glavobolje opisuje se kao stezanje obruča, javlja se bilateralno i blage je do umjerene jačine (31). Patogeneza tenzijske glavobolje nije jasna, te se često javlja u komorbiditetu s depresijom (31).

Funkcionalna bol u leđima uzrokuje tegobe koje nisu u skladu s nalazima provedene dijagnostičke obrade (28). Vrlo često se nađu samo manje promjene (primjerice blaga cervikalna spondiloza), koje nisu dovoljno izražene te ne mogu objasniti jačinu bolova (28).

Simptomi poremećaja temporomandibularnog zgloba su bol, nelagoda i disfunkcija zgloba, nelagoda u uhu te glavobolja (32). 1,5 puta je češći u žena te se javlja i u komorbiditetu s poremećajima raspoloženja (32).

U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti i na druge funkcionalne somatske sindrome, to su: atipična facijalna bol, atipična bol u prsima, kronični regionalni bolni sindromi, sindrom kroničnog umora, premenstrualni sindrom, sindrom iritabilnog mokraćnog mjehura te višestruka kemijska osjetljivost (28).

## VI. RIZIČNI ČIMBENIK ZA SAMOUBOJSTVO

„Depresija je teška bolest s velikom duševnom patnjom i najvećom stopom samoubojstava među duševnim bolestima, i to čak 20 %. Na cijelom svijetu umire svake godine zbog samoubojstva oko 850 tisuća ljudi.“ (33). „Bolesnici s dugotrajnom kroničnom boli imaju više suicidalnih ideja, misli i pokušaja. (Conwell Y, 1996).“ (21).

Bolesnici s kroničnom boli imaju 2-3 puta veći rizik za počinjenje samoubojstva u odnosu na zdrave kontrole te im je životni rizik 20 % (9). Bolesnici mogu počiniti samoubojstvo kako bi se oslobodili psihičke i fizičke boli, no malobrojne studije istražuju utjecaj komorbiditeta depresije i kronične boli na rizik počinjenja samoubojstva (9).

## VII. LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM BOLNIM SINDROMOM I DEPRESIJOM

### A. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Djelotvornu terapiju komorbiditeta depresije i kronične boli čine: triciklički antidepresivi, SNRI-blokatori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina te antikonvulzivni lijekovi (7).

#### 1. ANTIDEPRESIVI

Prema mnogim studijama, korištenjem antidepresiva simultano dolazi do poboljšanja depresivnih i bolnih simptoma (17). Antidepresivi se često koriste u liječenju kronične boli te su posebno učinkoviti oni koji moduliraju više neurotransmitora (34). Tako su triciklički antidepresivi (TCA) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) učinkovitiji od inhibitora ponovne pohrane noradrenalina (NRI) i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) (34). Povećavajući koncentracije serotonina i noradrenalina moduliraju silazne puteve te inhibiraju prijenos bolnog podražaja (34).

Većina studija ocjenjivala je utjecaj tricikličkih antidepresiva, a potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdio učinak ostalih antidepresiva (17).

Triciklički antidepresivi (primjerice amitriplin, nortriptilin, desipramin) koriste se već dugi niz godina za liječenje depresije (34). Kod terapije kronične boli djelotvorni su pri nižim dozama od onih potrebnih u liječenju depresije (34). Imaju mnogo nuspojava, kao što su ortostatska hipotenzija, sedacija, konstipacija te u slučaju predoziranja može doći do letalnog ishoda (34).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) koriste se u liječenju fibromialgije i neuropatske boli: duloksetin je djelotvoran u oba sindroma, venlafaksin kod neuropatske boli, a milnacipram u liječenju fibromialgije (34).

Selektivnih inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPSA) nisu dokazali učinkovitost u liječenju bolnih sindroma (34). Fluoksetin u liječenju boli kod dijabetičke neuropatije nije bio učinkovitiji od placeba (34).

## 2. ANTIEPILEPTICI

Antiepileptici su psihotropni lijekovi koji se koriste i u liječenju psihijatrijskih bolesti, primjerice lamotrignin, karbamazepin i valproat djeluju kao stabilizatori raspoloženja u liječenju bipolarnog poremećaja (35). Prema navodu Nadkarni i Devinsky, Shaffer i suradnici i MCEIroy pokazali su da je gabapentin djelotvoran u liječenju manije i depresivne faze bipolarnog poremećaja, no Pande i Frye proveli su studiju u kojoj se pokazao nedjelotvoran u liječenju bipolarnog poremećaja i unipolarnoga depresivnog poremećaja (35).

Antiepileptici (gabapentin i pregabalin) imaju antikonvulzivni, analgetski i anksiolitički učinak (34). Uspješno se koriste u liječenju neuropatske boli, a pregabalin i u liječenju fibromialgije (34). Uz to, imaju manje nuspojava i interakcija u odnosu na tricikličke antidepresive (34).

Antiepileptike je u liječenju psihijatrijskih bolesti potrebno razborito koristiti dok se ne provedu bolje kontrolirane studije (35).

## B. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Nefarmakološke metode liječenja najčešće se koriste kao pomoćna intervencija, a vrlo rijetko kao samostalna terapija (34). U sklopu multimodalnog liječenja koriste se kako bi se povećala djelotvornost ukupne terapije te kako bi se zaobišle nuspojave, zloupotreba i ovisnost o lijekovima (7).

### 1. PSIHOTERAPIJA

Psihoterapija se uspješno koristi u liječenju kronične boli i depresije (7). Posebno kognitivno-bihevioralna terapija (KBT), čiju učinkovitost potkrepljuju različite meta-analize i randomizirane studije (34). Primjerice, prema navodu Martinija, Tan i suradnici (2009.) proveli su istraživanje na grupi pacijenata s kroničnom boli (7). Šest do devet dana provodili su intenzivnu grupnu KBT (7). Ishod je bio smanjenje razine boli, depresije, stresa i anksioznosti u trajanju od najmanje 6 mjeseci (7). Kako navodi Martini, slične rezultate dala je i studija Wanga i suradnika, nakon osmotjedne kognitivno-bihevioralne terapije u bolesnika s depresijom i nepopustljivom kroničnom boli (7). Provedena su i randomizirana kontrolirana istraživanja u kojima je ispitivana skupina koristila KBT putem interneta (7). Skupina ispitanika javila je manju razinu depresije i boli od kontrolne skupine (7). KBT se pokazala uspješnom u liječenju bolesnika starije dobi s kroničnom boli (25). Studije pokazuju značajna poboljšanja u prilagodbi i suočavanju s boli (25). KBT mogu provoditi liječnici, psiholozi, socijalni radnici, trenirane medicinske sestre, čak može biti dostupna i kompjutorski u obliku KBT programa (25).

Koriste se i druge vrste psihoterapija, međutim one ne nadmašuju učinkovitost kognitivno-bihevioralne terapije (7).



Mindfulness meditacija je sve popularnija metoda u liječenju mnogih kroničnih stanja, koja potječe iz budističke kontemplativne tradicije (36). Uključuje samoregulaciju pažnje te se koristi i u liječenju kronične boli (36). U sustavnom pregledu literature i meta-analizi (2015.) nađeno je malo dokaza o učinkovitosti ove terapije u liječenju kronične boli, uključene studije bile su male i rezultati za većinu ishoda nisu bili statistički značajni (36). Pokazalo se da takva meditacija može imati umjeren pozitivan utjecaj na percipiranu bol, ali nije bilo dokaza o koristi kod intenziteta boli ili depresije (36).

Koriste se i druge metode kao što su hipnoza i biofeedback (34).

## 2. TJELOVJEŽBA

Različiti oblici fizičke aktivnosti mogu blagotvorno djelovati na kroničnu bol i raspoloženje (7). Provedene studije pokazale su značajno smanjenje boli i depresije te poboljšanje funkcionalnosti u razdoblju od nekoliko tjedana (7). Prema navodu Martinija, Ekici i suradnici proveli su istraživanje na skupini žena s fibromialgijom (7). Značajno im se smanjila razina boli i depresije nakon četverotjednog pilates programa (7). Pokazalo se da je smanjenje razine BDNF-a i serotonina zajedničko depresiji i kroničnoj boli (7). Redovitom tjelovježbom ostvaruju se mnogobrojni pozitivni učinci: povećava se razina endorfina, monoamina i BDNF-a, a smanjuje se koncentracija kortizola (6,7). Neosporna korist je i socijalna integracija, ako se radi o grupnoj tjelovježbi (34). Zaključno, tjelovježba povećava kvalitetu života osoba s kroničnom boli i depresijom (6).

### 3. MULTISENZORNI FEEDBACK

U liječenju akutnih, i posebno kroničnih bolnih stanja sve se češće koristi multisenzorni feedback (7). Ramachandran i Rogers-Ramachandran, kako navodi Martini, pokazali su kako se uz pomoć zrcala može ublažiti bol u bolesnika s fantomskim udom (7). Metoda se temelji na vizualnom feedbacku, uz pomoć zrcala reflektira se zdrava ruka na mjesto amputirane ruke (7). Bolesnik osjeća da pomiče amputiranu ruku i dolazi do olakšanja boli (7). Prema navodu Martinija, istu metodu koristili su Cacchio i suradnici u bolesnika s moždanim udarom i kompleksnim regionalnim bolnim sindromom tipa 1 (7). U Zahvaćenom udu došlo je do smanjenja boli i do povećanja motoričke aktivnosti (7). U olakšanju kronične boli obećavajuće je i korištenje vizualnih distorzija, kao npr. uvećanje ili smanjenje bolesnog ekstremiteta (7). Neki ispitanici osjetili su olakšanje boli sa smanjenjem, a neki i s uvećanjem bolesnog ekstremiteta (7).

U nekim kroničnim bolnim sindromima, kao što su fibromialgija, bol u leđima, kompleksni regionalni bolni sindrom, dolazi do promjene reprezentacije tijela u kortikalnim mapama (7). Dio autora smatra da su te promjene uzrok boli, a dio smatra da su posljedica boli (7). U takvim stanjima je senzorni feedback posebno učinkovit (7). Pretpostavlja se da analgezija posignuta vizualnim feedbackom dovodi do smanjenja tog somatosenzornog područja u kortikalnoj mapi (7). Još nije istražen utjecaj ovakvog pristupa na depresivne simptome bolesnika s kroničnom boli (7).

#### 4. MUZIKOTERAPIJA

Sustavni pregled i meta-analiza iz 2017. godine pokazuje korist glazbe kao pomoćne metode u liječenju kronične boli i pridruženih komorbiditeta (37). Glazba dovodi do osjećaja zadovoljstva, kontrole i odvraća pažnju što doprinosi analgeziji tako što utječe na silazne puteve koji moduliraju osjet boli (37). Studije pokazuju da glazba ima analgetski učinak koji je jače izražen kada si sudionici sami biraju glazbu (37). Uz to smanjuje simptome depresije i anksioznosti (37).

## VIII. ZAKLJUČAK

Kronični bolni sindromi su veliki javnozdravstveni i socijalni problem. Generiraju velike troškove, ne samo zdravstvene nego i neizravne troškove zbog izostanka s posla. Depresija je najčešći poremećaj raspoloženja koji se javlja uz kroničnu bol. Ona dodatno povećava bol i narušava kvalitetu života tih bolesnika. Važno je na vrijeme prepoznati depresiju kao komorbiditet, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Liječenje treba provoditi multidisciplinarni tim. Važno je koristiti i nefarmakološke modalitete liječenja kako bi se smanjio broj nuspojava lijekova te povećala ukupna učinkovitost terapije.

## IX. LITERATURA

1. Katz J, Rosenbloom BN, Fashler S. Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Can J Psychiatry*. 2015 Apr; 60(4):160-7. DOI: 10.1177/070674371506000402.
2. Gamulin S. Patogeneza boli. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z (ur). *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
3. Gorczyca R, Filip R, Walczak E. Psychological Aspects of Pain. *Ann Agric Environ Med*. 2013; Special Issue: 23–27.
4. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic Pain and Psychopathology: Research Findings and Theoretical Considerations. *Psychosomatic Medicine* 64:773–786 (2002). DOI: 10.1097/01.PSY.00000024232.11538.54.
5. Begić D. *Psihopatologija, drugo, dopunjeno i obnovljeno izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
6. Surah A, Baranidharan G, Morley S. Chronic pain and depression. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* (2014) 14 (2): 85-89. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt046>.
7. Martini M. Non-Pharmacological Interventions for Chronic Pain and Depression: any Possible Applications of Multisensory Feedback Approaches Based on Body Representation?. *Psychol Behav Sci Int J*. 2017; 2(5) : 555599. DOI: 10.19080/PBSIJ.2017.02.555599.
8. Rosenquist EWK. Evaluation of chronic pain in adults. Up to date (Internet). Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-chronic-pain-in-adults> (pristupljeno 20.4.2017.).

9. Maletic V, Demuri B. Chronic pain and depression: Understanding 2 culprits in common. *Current Psychiatry*. 2016 February;15(2):40-44,52,54.
10. AAPM Facts and Figures on Pain. (15.05.2017.) Preuzeto s: <http://www.painmed.org/patientcenter/facts-on-pain/>.
11. International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy. Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Merskey H, Bogduk N (eds.) 2. izd. 1994 IASP Press (Reprinted 2002).
12. Buljan D. Kronična bol. U: Buljan D. Konzultativno-suradna psihijatrija. Vodič za dijagnostiku i liječenje psihičkih smetnji u somatskoj medicini. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2016.
13. Shipley M, Rahman A, O'Gradaigh D, Conway R. Rheumatology and bone disease. In: Kumar P, Clark M. (eds.) *Clinical medicine*. Eight edition. Elsevier Ltd., 2012.
14. Morschitzky H, Sator S. Wenn die Seele durch den Körper spricht. 5. Aufl., Düsseldorf: Walter Verlag, 2006.
15. Greenberg DB. Somatization: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, medical evaluation, and diagnosis. Up to date (Internet). Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/somatization-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-medical-evaluation-and-diagnosis> (pristupljeno 12.5.2017.).
16. Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain: A diathesis-stress framework. *Psychological Bulletin* 1996, Vol. 119, No. 1, 95-110.
17. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity. *Arch intern med* 2003; 163:2433-2445.

18. Nekovarova T, Yamamotova A, Vales K, Stuchlik A, Fricova J, Rokyta R. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Front Behav Neurosci*. 2014 Mar 25;8:99. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00099. eCollection 2014.
19. Bosnar Puretić M, Demarin V. Neuroplasticity mechanisms in the pathophysiology of chronic pain. *Acta Clin Croat* 2012; 51:425-429.
20. Letica Crepulja M. Kognitivno-bihevioralni pristup liječenju kronične boli. *Soc. psihijat.*, 43 (2015) 243-249.
21. Braš M. Antidepresivi u liječenju kronične boli, onkologiji i palijativnoj medicini. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud, M (ur). *Antidepresivi u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
22. Wasan AD, Sullivan MD, Clark MR. Psychiatric illness, depression, anxiety, and somatoform disease. In: Fishman S, Ballantyne J, Rathmell JP. *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
23. Romano JM, Turner JA. Chronic Pain and Depression: Does the Evidence Support a Relationship?. *Psychological Bulletin* 1985, Vol. 97, No. 1, 18-34.
24. Jakovljević M, Ostojić Lj. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. *Medicina Academica Mostariensia*, 2013; Vol. 1, No. 1, pp 18-28.
25. Carley JA, Karp JF, Gentili A, Marcum ZA, Carrington Reid M, Rodriguez E, i sur. Deconstructing Chronic Low Back Pain in the Older Adult: Step by Step Evidence and Expert-Based Recommendations for Evaluation and Treatment. *Pain Medicine* 2015; 16: 2098–2108.

26. Blumer D, Heibronn M. Chronic pain as a variant of depressive disease. The pain-prone disorder. The journal of nervous and mental disease. Vol. 170, No. 7. July 1982. Str. 381-406.
27. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Klinička obilježja i dijagnoza afektivnih poremećaja. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M. (ur). Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
28. Bourke J, White PD. Psychological medicine. In: Kumar P, Clark M (eds.). Clinical medicine. Eight edition. Elsevier Ltd., 2012.
29. Goldenberg DL. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. Up to date (Internet). Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-fibromyalgia-in-adults> (pristupljeno: 12.5.2017.)
30. Lindsay J, Langmead L, and Preston SL. Gastrointestinal disease. In: Kumar P, Clark M (eds.). Clinical medicine. Eight edition. Elsevier Ltd., 2012.
31. Jarman P. Neurological disease. In: Kumar P, Clark M (eds.). Clinical medicine. Eight edition. Elsevier Ltd., 2012.
32. Scrivani SJ. Temporomandibular disorders in adults. Up to date (Internet). Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/temporomandibular-disorders-in-adults> (pristupljeno: 12.5.2017.).
33. Stojanović-Špehar S., Rifel J. Depresija. U: Katić M, Švab I (ur). Obiteljska medicina, sveučilišni udžbenik. Zagreb: Alfa, 2013.
34. Maletic V, Demuri B. Chronic pain and depression: Treatment of 2 culprits in common. Current Psychiatry. 2016 March;15(3):41,47-50,52.



35. Nadkarni S, Devinsky O. Psychotropic Effects of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Curr.* 2005 Sep; 5(5): 176–181. doi: 10.1111/j.1535-7511.2005.00056.x.
36. Marikar Bawa FL, Mercer SW, Atherton RJ, Clague F, Keen A, Scott NW i sur. Does mindfulness improve outcomes in patients with chronic pain? *Br J Gen Pract.* 2015 Jun; 65(635): e387–e400. Published online 2015 May 26. doi: 10.3399/bjgp15X685297.
37. Garza-Villarreal EA, Pando V, Parsons C, Vuust P. Music-induced analgesia in chronic pain conditions: a systematic review and meta-analysis. *bioRxiv preprint first posted online Feb. 2, 2017.* bioRxiv 105148; doi: <https://doi.org/10.1101/105148>. [Epub ahead of print].

## X. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Miri Jakovljeviću na stručnoj pomoći i savjetima pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja.

## XI. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.03.1993. u Münchenu. Srednjoškolsko obrazovanje završila sam u VII. gimnaziji u Zagrebu 2011. godine. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Bila sam demonstratorica na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju u akademskoj godini 2012./2013.

Pod mentorstvom prof.dr.sc. Davora Mijatovića i s kolegicom Mateom Raič napisala sam prikaz slučaja pod nazivom „Pleomorfni liposarkom“, koji je objavljen u časopisu „Acta chirurgica croatica“ u 2016. godini.

Članica sam studentske udruge Croomsic (Croatian Medical Student International Committee).

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.